

Hubungan Antara HbA1c Dengan LDL-K dan Albuminuria pada Penderita DM dengan Riwayat Komplikasi Jantung Koroner

Srilaning Driyah¹, Banundari Rachmawati², Herniah Asti²

1. Pusat Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan Balitbangkes, Kemenkes Jakarta

2. Bagian/SMF Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/

RSUP. Dr. Kariadi Semarang

Email : laninglitbang@gmail.com

Abstract

The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) globally is elevated continually. Poor blood glucose control to diabetes patients caused both macrovascular complications (ex.coronary heart disease/CHD) and microvascular complications (ex.nephropathy). Blood glucose controlled is need to be done in every 3 months regularly using HbA1C as a diabetic parameter, regarding to the high risk mortality of the complications. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is dyslipidemia characteristics and LDL-C is a lipoprotein proatherogenic. Albuminuria test is also needed as an early marker of micro and macrovascular disorders, which reflects the general process of endothelial damages (vascular dysfunction).The aim of this study is to prove any relationship between HbA1C levels with LDL-C and albuminuria levels in diabetic patients with history of coronary heart complications.This study is performed an analytical observational study with cross sectional approach. Thirty diabetic patients with any history of CHD complications were enrolled, then laboratory analysis of HbA1C by ion exchange HPLC, LDL-C levels were using colorimetric enzymatic method and albuminuria test with the photometric method. Differences between variables were analyzed using by Spearman correlation-test HbA1C levels in 10 patients (33,3 %) are <7% and in 19 patients are ≥ 7% (66,7 %). LDL-C (<100mg/dl) in 13 patients (43,3%), LDL-C (≥100mg/dl) in 17 patients (56,7%), Normoalbuminuria (< 20 mg/L) in 11 patients (36.7%), albuminuria (≥20 mg/L) in 19 patients (63,3%).There is a moderate positive relationship between HbA1C and LDL-C levels ($r=0.385$, $p=0.014$) and a positive strong relationship between HbA1C and albuminuria levels ($r=0.52$, $p=0.004$).Conclusions: The higher HbA1C levels, the higher LDL-C and albuminuria levels would be.

Keywords: DM, CHD, HbA1C, LDL-C and albuminuria.

Abstrak

Secara global prevalensi diabetes melitus (DM) terjadi peningkatan terus menerus. Rendahnya kontrol glukosa darah pada pasien DM dapat menimbulkan komplikasi makrovaskuler seperti jantung koroner (PJK) dan mikrovaskuler seperti nefropati. Pengontrolan glukosa darah penting dilakukan setiap 3 bulan sekali secara rutin dengan parameter HbA1C sebagai petanda regulasi DM, mengingat tingginya risiko kematian akibat komplikasi. *Low density lipoprotein* kolesterol (LDL-K) merupakan salah satu karakteristik dislipidemia dan sebagai lipoprotein proaterogenik, sedangkan albuminuria sebagai petanda dini dari kelainan mikro dan makrovaskuler sebagai cerminan proses luas dan merata dari kerusakan endotel (disfungsi vaskuler). Membuktikan adanya hubungan HbA1C dengan LDL-K dan albuminuria pada penderita DM dengan riwayat komplikasi jantung koroner . Desain observasional analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*). Responden 30 orang DM dengan riwayat komplikasi PJK diperiksa kadar HbA1C melalui metoda *ion-Exchange HPLC*, kadar LDL-K dengan metode kolometrik enzimatis dan albuminuria secara fotometrik. Perbedaan antar variabel dianalisis dengan uji korelasi *Spearman*. Pemeriksaan kadar HbA1C < 7% sebanyak 10 responden (33,3%) dan ≥ 7% sebanyak 20 responden (66,7%). Hasil pemeriksaan LDL-K <100 mg/dl 13 responden (43,3%), LDL-K ≥100 mg/dl 17 responden (56,7%). Normoalbuminuria (< 20mg/L) sebanyak 11 responden (36,7%), albuminuria (≥ 20 mg/L) sebanyak 19 responden (63,3%). Terdapat hubungan positif sedang antara HbA1C dengan LDL-K ($r=0.385$; $p=0,018$).Terdapat hubungan positif kuat antara kadar HbA1C dan albuminuria ($r=0.52$, $p=0,004$).Semakin tinggi kadar HbA1C semakin tinggi kadar LDL-K dan albuminuria.

Kata Kunci: DM, CHD, HbA1C, LDL-C and albuminuria.

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan yang ditandai dengan terjadinya

hiperglikemia dan gangguan metabolik karbohidrat, protein, lemak yang

dihubungkan dengan defisiensi kerja atau sekresi insulin secara absolut atau relatif.^{1,2} Laporan World Health Organization (WHO) mengenai studi populasi DM di berbagai negara, memberikan informasi bahwa jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 adalah 8,4 juta, jumlah tersebut menempati urutan ke empat setelah India (31,7 juta), Tiongkok (20,8 juta), dan AS (17,7). Prevalensi tersebut diperkirakan meningkat pada tahun 2030, India (79,4 juta), Tiongkok (42,3 juta), AS (30,3 juta) dan Indonesia (21,3 juta).³

DM tipe 2 merupakan tipe DM yang paling sering dijumpai, yang umumnya mempunyai latar belakang kelainan berupa resistensi insulin. Resistensi insulin, dapat meningkatkan kadar glukosa darah, menyebabkan kegagalan pengambilan glukosa oleh otot. Resistensi insulin, yang pada awalnya dapat dikompensasi oleh peningkatan sekresi insulin. Seiring dengan progresifitas penyakit maka produksi insulin berangsur menurun menimbulkan klinis hiperglikemia.⁴ Defisiensi insulin meningkatkan lipolisis dan melepaskan asam lemak bebas (FFA=*free fatty acid*) dari jaringan adiposa.^{5,6} Lipolisis terjadi di beberapa jaringan, menyebabkan stimulasi sintesis asam lemak di jaringan adiposa

Albuminuria mencerminkan disfungsi vaskuler yang luas, kebocoran albumin melewati dinding pembuluh darah menyebabkan respon inflamasi, dan kemudian dimulai proses aterosklerosis, terutama pada mereka yang memiliki kondisi seperti hiperkolesterolemia, hipertensi, dan lain-lain.¹³ DM dengan kejadian albuminuria menandakan juga terjadinya komplikasi mikrovaskuler. Saat ini diketahui bahwa albuminuria adalah cerminan dari proses menyeluruh dan merata dari kerusakan endotel glomerulus, retina dan intima pembuluh darah besar.¹⁴ Albuminuria juga merupakan refleksi *diffuse vasculopathy* dan kerusakan endotel penyebab utama aterosklerosis pada arteri besar.¹² Albuminuria dipandang sebagai

terutama hati dan usus. Akibat stimulasi tersebut dapat meningkatkan kolesterol.^{5,7} Beberapa penelitian memperlihatkan ada hubungan bermakna antara HbA1C dengan LDL, tetapi ada beberapa penelitian menunjukkan tidak ada hubungan, antara lain penelitian Ismail *et al* tahun 2011, bahwa terdapat hubungan bermakna antara HbA1C dengan LDL.⁷ Penelitian Siddiqui *et al* tahun 2012 dan Josten *et al*, terdapat hubungan bermakna antara HbA1C dengan TG dan tidak berhubungan dengan LDL.^{8,9}

Gambaran glukosa darah dapat dinilai dengan pengukuran *glycated hemoglobin* (HbA1C), yang digunakan sebagai kontrol dan *monitoring* jangka panjang, menggambarkan glukosa darah 2 – 3 bulan sebelumnya, dan dapat digunakan sebagai pertimbangan dan penilaian pasien diabetes terhadap risiko komplikasi yang akan terjadi.⁵ HbA1C terbentuk karena hiperglikemia membentuk ikatan stabil dan menetap dan bila hiperglikemia berlanjut terus maka akan terbentuk *advanced glycosylation end products* (AGEs) yang dapat menyebabkan perubahan jaringan dan vaskuler.¹¹ HbA1C yang konsisten sekitar 8% merupakan risiko tinggi penyakit kardiovaskuler dan >8% memiliki risiko neuropati dan retinopati.¹² petanda kelainan endotel secara menyeluruh atau sistemik, dimana hal tersebut merupakan gambaran terjadinya kebocoran albumin *transvascular*, sehingga dapat digunakan untuk mengenali gejala dini keadaan atherogenesis dan penyakit kardiovaskuler.^{15,16}

Proses aterosklerosis merupakan dasar mekanisme utama timbulnya penyakit jantung koroner (PJK). Proses ini berlangsung menahun, progresif, perlahan-lahan, sehingga sulit untuk diketahui sebelum munculnya gejala klinis.⁹ PJK pada DM diduga, karena disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan kelainan dini timbulnya aterosklerosis dan menjembatani dismetabolisme DM dengan kelainan mikrovaskuler dan makrovaskuler

yang menyebabkan kerusakan organ target.¹⁷

Banyaknya kejadian pasien DM yang meninggal karena PJK, peneliti ingin mengetahui hubungan HbA1C dengan LDL-K dan albuminuria sebagai petanda dini kelainan vaskuler sebelum terjadi komplikasi lebih lanjut dengan menghubungkan HbA1C dan albuminuria sebagai petanda kelainan dini vaskuler. Secara spesifik, penelitian ini bertujuan mendiskripsikan kadar HbA1C, kadar LDL, kadar albuminuria dan menganalisis hubungan HbA1C dengan LDL-K dan albuminuria pada penderita DM dengan riwayat komplikasi PJK. Diharapkan juga dapat memberikan informasi tentang peran HbA1C terhadap LDL-K dan albuminuria dan informasi kepada masyarakat, bagaimana kaitannya HbA1C dengan LDL-K dan albuminuria juga sebagai landasan informasi penelitian selanjutnya.

Metode

Desain penelitian ini adalah *cross-sectional*. Populasinya adalah penderita DM dengan riwayat komplikasi PJK di RS Kariadi Semarang. Subyek penelitian adalah penderita DM dengan riwayat komplikasi PJK yang berobat di Poli Penyakit Dalam di RS Kariadi Semarang antara bulan Desember 2013 hingga Februari 2014. Kriteria inklusi: pria maupun wanita berusia dewasa (26 s/d 60 tahun), suhu tubuh normal 36,5-37,2 °C, kadar haemoglobin normal (tidak anemia, wanita=12 g/dl ; laki-laki=13 g/dl), tidak melakukan aktivitas fisik yang berat, tidak menderita hipertensi: sistole \leq 140 mmHg dan diastole \leq 90 mmHg, kadar kreatinin normal \leq 1,5 mg.dl. Kriteria eksklusi: spesimen lisis, lipemik dan ikterik, dan adanya Hb varian.

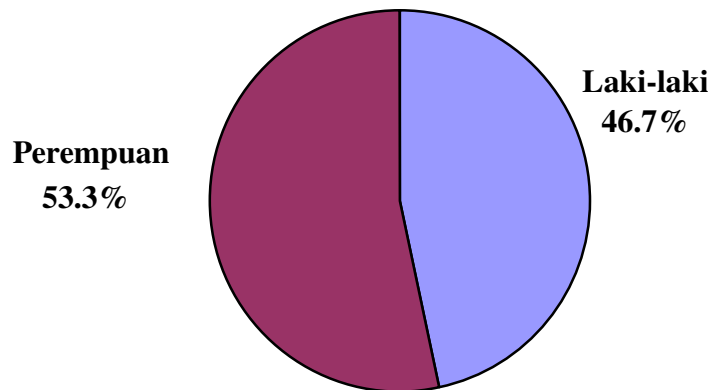
Data yang dikumpulkan meliputi catatan medik, anamnesis dan pemeriksaan laboratorium. Pengambilan subyek

dilakukan dengan *consecutive sampling*. Berdasarkan perhitungan subyek menggunakan rumus uji korelasi diperoleh jumlah subyek minimum adalah 30.¹⁸ Variabel bebas dalam penelitian ini adalah HbA1C dan variabel terikat adalah LDL-K dan albuminuria. Definisi operasional HbA1C adalah kadar HbA1C dalam darah EDTA yang dideteksi menggunakan metode : *ion-exchange HPLC*. LDL-K adalah kadar LDL-K dalam serum yang diukur sesudah 10-12 jam setelah makan dengan menggunakan metode pengukuran kolometrik enzimatis. Albuminuria adalah kadar albumin dalam urine yang diukur: (1) Kadar albuminuria 5-200 mg/L urine *spot*, pengukuran kuantitatif, metode fotometrik dengan alat NycocardTM READER II, (2) kadar albuminuria > 200 mg/L urine *spot*, menggunakan dipstik Combur¹⁰ Test^R M Cobas dan dibaca alat Miditron Junior II, pengukuran semikuantitatif dengan metode fotometrik. Sampel urine yang digunakan adalah urine sewaktu.

Analisis data menggunakan program statistik komputer perangkat lunak. Analisis statistik untuk melihat hubungan antara kadar HbA1C dengan LDL-K dan albuminuria pada penderita DM dengan riwayat komplikasi PJK dengan uji korelasi *Spearman* yang sebelumnya diuji kenormalan data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*.

Hasil

Penelitian penderita DM dengan riwayat PJK dilakukan di Poli Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun waktu Desember 2013 hingga Februari 2014 didapatkan 30 responden. Hasil karakteristik subjek penelitian didapatkan distribusi jenis kelamin, perempuan lebih banyak daripada laki-laki, dengan persentase perempuan 53,3% dan laki-laki 46,7%, (gambar 1).



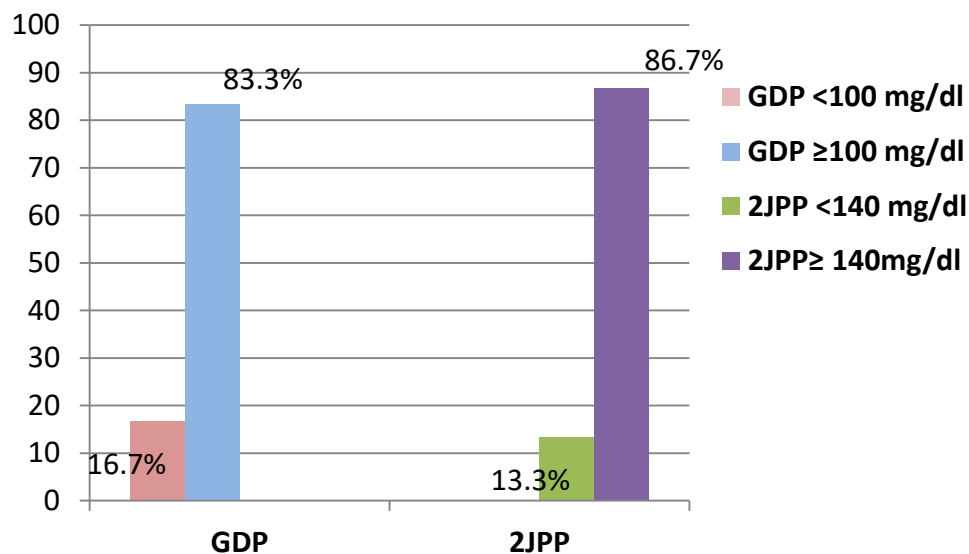
Gambar 1. Persentase jenis kelamin pada subjek penelitian

Tabel 1. Data karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Subjek	Rerata (mean)±SD	Median (min, max)
Umur (tahun)	56,77 ± 3,99	
GDP (mg/dl)	146,50 ± 56,43	
2 jam PP (mg/dl)	212,50 ± 62,48	
HbA1C (%)	8,58 ± 2,27	
LDL-K (mg/dl)		103,5 (71,203,0)
Albuminuria (mg/L)		25,5 (5, 750)

Rerata usia dari 30 subjek penelitian ini adalah 56,77 tahun. Rerata pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (GDP) 146,50 mg/dl dan 2 jam *post prandial* (2 jam PP) 212,5 mg/dl (tabel 1). Sesuai dengan Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia, target pengendalian DM dianggap baik apabila kadar GDP < 100 mg/dl, 2 jam PP

< 140 mg/dl dan HbA1C < 7%¹⁹ maka dari tigapuluh sampel darah yang diperiksa kadar glukosa darah, didapatkan bahwa GDP < 100 mg/dl sebanyak 5 sampel (16,7%) sedangkan ≥ 100 mg/dl sebanyak 25 sampel (83,3%), dan kadar glukosa darah 2 jam PP < 140 mg/dl sebanyak 4 sampel (13,3%) sedangkan ≥ 140 mg/dl sebanyak 26 sampel (86,7%) (gambar 2).



Gambar 2. Persentase kadar GDP dan 2 jam PP

Hasil pemeriksaan HbA1C sesuai target pengendalian glukosa menurut PERKENI dan ADA 2013, didapatkan HbA1C < 7% sebanyak 10 sampel (33,3%) dan ≥ 7% sebanyak 20 sampel (66,7%). Hasil pemeriksaan LDL <100 mg/dl 13

sampel (43,3%), LDL ≥100 mg/dl 17 sampel (56,7%). Albuminuria, didapatkan normoalbuminuria sebanyak 11 sampel (36,7%), albuminuria sebanyak 19 sampel (63,3%). Data dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan HbA1C, HDL dan albuminuria

	Jumlah	Persentase (%)
Target pengendalian glukosa		
- HbA1C < 7%	10	33,3
- HbA1C ≥ 7%	20	66,7
LDL		
- LDL < 100 mg/dl	13	43,3
- LDL ≥ 100 mg/dl	17	56,7
Albuminuria		
- Normoalbuminuria (< 20 mg/L)	11	36,7
- Albuminuria (≥20 mg/L)	19	63,3

Catatan: pemeriksaan albuminuria 5-200 mg/L terdapat 26 sampel menggunakan pengukuran kuantitatif dengan alat NycoCard[®] READER II. Selebihnya 4 sampel pemeriksaan albuminuria dilanjutkan dengan alat dipstik Combur¹⁰ Test[®] M cobas dan dibaca dengan alat Miditron Junior II semi otomatis fotometer dengan pengukuran semikuantitatif.

Hasil pemeriksaan LDL dan albuminuria pada pengendalian DM dengan HbA1C <

7% menunjukkan kadar albuminuria lebih rendah daripada HbA1C ≥ 7%. (tabel 3).

Kadar HbA1C	Rerata (mean) \pm SD
	Median min-max
	Kadar LDL-K (mg/dl) Kadar albuminuria(mg/L)
HbA1C < 7%	92(71-203,0) 16,10 \pm 9,36
HbA1C \geq 7%	125(82,196) 40 (5-750)

Hubungan antara kadar HbA1C dan LDL dengan uji korelasi Spearman diperoleh hubungan positif sedang dengan $r=0.385$ dan $p=0,018$, sedangkan hubungan HbA1C dengan albuminuria diperoleh hubungan positif kuat dengan $r=0.52$ dan $p=0,004$ (gambar 3).

Hubungan	<i>r</i>	<i>p</i>
HbA1C dengan LDL-K	0,385	0,018
HbA1C dengan Albuminuria	0,52	0,004

Pembahasan

Distribusi jenis kelamin pada penelitian ini perempuan lebih banyak daripada laki-laki, perempuan sebanyak 53,3%, laki-laki 46,7% dengan rerata usia 56,73 tahun. Data ini sesuai dengan penelitian Juutilainen *et al* tahun 2004, dimana penelitian diikuti selama 13 tahun, menunjukkan penderita DM tipe 2 perempuan mempunyai risiko PJK lebih banyak dibanding laki-laki, hal ini dikarenakan pertama perempuan mempunyai kadar kolesterol, HDL, TG, ukuran LDL dan tekanan darah lebih tinggi daripada laki-laki. Kedua kemungkinan gender dapat mengubah efek faktor risiko PJK. Ketiga pada wanita terdapat gangguan pelindung pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aterosclerosis atau trombogenesis. Penelitian ini juga sama dengan penelitian McDermott *et al* tahun 2011.^{20,21} Wanita dengan DM mudah kehilangan perlindungan pembuluh darah (estrogen) dikarenakan terjadi disfungsi hormonal terkait defisiensi estrogen terutama setelah menopause yang menyebabkan disregulasi metabolisme.²² Penelitian Khan tahun 2007, menyatakan penderita DM perempuan lebih mudah

terjadi perubahan fungsi koagulasi vaskuler, fungsi pembuluh darah dan profil lipid (terutama kolesterol dan HDL) daripada laki-laki. Hiperlipidemia pada wanita sering dikaitkan dengan hormon seks dan distribusi lemak tubuh, yang menyebabkan perubahan lipoprotein.²³ Penelitian ini berbeda dengan penelitian Tarcin *et al* tahun 2012 dan Yuliana *et al* tahun 2004, bahwa pada kasus DM dengan PJK terbanyak laki-laki daripada perempuan.^{24,25}

Tigapuluh sampel yang diperiksa glukosa darah didapatkan bahwa, GDP \geq 100 mg/dl sebanyak 25 sampel (83,3%) dan 2 jam PP \geq 140 mg/dl sebanyak 26 sampel (86,7%), menunjukkan bahwa responden belum dapat mengontrol glukosa darahnya secara efektif dan semakin dipertegas dengan hasil pemeriksaan HbA1C \geq 7,0% terdapat 20 sampel (66,7%). Kadar glukosa darah dan sekresi insulin dipengaruhi oleh asupan karbohidrat yang dikonsumsi. Karbohidrat akan dipecah dan diserap dalam bentuk monosakarida terutama glukosa darah. Penyerapan glikosa darah menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dan sekresi insulin. Sekresi insulin yang tidak

mencukupi dan resistensi insulin yang terjadi pada DM menyebabkan terhambatnya proses penggunaan glukosa darah oleh jaringan, sehingga akan terjadi peningkatan glukosa darah di dalam aliran darah.²⁶ Penelitian ini didukung oleh Shoeib *et al* tahun 2012 bahwa pada DM dengan komplikasi PJK, gula darah puasa (GDP), 2 jam post prandial (2 jam PP) dan HbA1C mempunyai hubungan yang bermakna.²⁷ Penelitian lain yang sama, penelitian Khan tahun 2007, Hamed tahun 2012 dan Saeed tahun 2006 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara HbA1C dengan GDP.^{23,28,29}

Hasil pemeriksaan kadar HbA1C <7% didapatkan rerata kadar albuminuria sebesar 16,1 mg/L, sedangkan HbA1C \geq 7% median sebesar 40 mg/L. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penderita DM dengan riwayat komplikasi PJK sebagian besar tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah sehingga kadar albuminuria cenderung lebih tinggi. Penelitian ini didukung oleh Gall *et al* tahun 1995 yang menyatakan bahwa penderita DM dengan rerata kadar HbA1C 8,6% terjadi peningkatan kadar albuminuria, dikarenakan penderita DM tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah. Albuminuria merupakan petanda disfungsi endotel yang luas, sebagai predisposisi penetrasi partikel aterogenik pada dinding arteri, yang berpotensi sebagai faktor risiko kardiovaskuler. Peningkatan tekanan darah arteri, dislipoproteinemia, peningkatan agregasi platelet, resistensi insulin dan hiperinsulinemia ditemukan pada pasien DM dengan albuminuria.³⁰ Penelitian Shoeib S *et al* tahun 2012 menunjukkan bahwa penderita DM dengan PJK mempunyai kadar albuminuria dan HbA1C lebih tinggi daripada pasien DM tanpa PJK.²⁷

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa responden adalah penderita DM yang tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah sehingga mudah untuk terjadinya komplikasi kardiovaskuler.

Pengendalian DM diperlukan untuk mencegah berkembangnya komplikasi lebih lanjut. Kendali glikemik yang baik akan menurunkan komplikasi.

Hasil uji korelasi *Spearman* yang didapatkan dari data subjek penelitian antara kadar HbA1C dan LDL-K menunjukkan hubungan positif sedang $r = 0,385$ dengan tingkat kemaknaan $p = 0,014$, semakin tinggi kadar HbA1C akan semakin tinggi kadar LDL-K. Penelitian ini didukung oleh penelitian Meenu *et al* tahun 2010, penelitian Vinodmahato *et al* tahun 2011 bahwa terdapat hubungan positif sedang antara HbA1C dengan TG, LDL dan VLDL. Pengaruh insulin terhadap produksi apolipoprotein di hati yang meregulasi aktivitas enzim LpL dan CETP dapat menyebabkan dislipidemia pada DM. Selain itu defisiensi insulin juga dapat menurunkan aktivitas HL dan produksi aktivitas lipoprotein lipase.^{31,32} Defisiensi insulin meningkatkan lipolisis di jaringan adiposa dan meningkatkan pelepasan FFA. Rendahnya penggunaan insulin akan menurunkan aktivitas enzim LpL dan HL dengan akibat terjadi peningkatan LDL dan *remnant* lipoprotein.³³ Penelitian Momin *et al* tahun 2013 menunjukkan hasil penelitian HbA1C dan kadar glukosa pada pasien DM mempunyai hubungan positif dengan total kolesterol, TG, LDL-K, VLDL dan rasio total kolesterol/HDL-K. Abnormalitas lipid pada DM mudah berkembang ke arah CHD dan komplikasi aterosklerosis. Hiperglikemia yang persisten menyebabkan glikosilasi semua protein terutama kolagen *cross linking* dan matrik protein pada dinding arteri. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi endotel, yang mana berkontribusi terhadap aterosklerosis.⁶ Penelitian Khan *et al* tahun 2007, penelitian Meenu *et al* dan penelitian Yathish *et al* tahun 2010, bahwa terdapat hubungan positif kuat antara HbA1C dengan kadar LDL.^{23,31,34} Penelitian Reddy *et al*, Momin *et al* tahun 2013, menyatakan terdapat hubungan positif antara HbA1C dengan profil lipid.^{6,35}

Hasil uji korelasi *Spearman* yang didapatkan dari data subjek penelitian antara kadar HbA1C dan albuminuria menunjukkan hubungan positif kuat $r = 0.52$ dengan tingkat kemaknaan $p = 0,004$, semakin tinggi kadar HbA1C semakin berat albuminuria. Penelitian ini hal ini hampir sama dengan Muraliswaran *et al* tahun 2013 yang menyatakan HbA1C yang tinggi dan rendahnya kontrol glukosa darah pada penderita DM mempengaruhi perkembangan albuminuria dibuktikan dengan $r=0,56$, $p<0,05$.³⁶ Penelitian Prasad *et al* tahun 2012 menghubungkan HbA1C dengan albuminuria dengan $r=0,44$, $p=0,00$ menunjukkan albuminuria merupakan prediktor kuat penyakit kardiovaskuler, yang sesuai dengan penelitian HOPE (A sub study of the heart outcomes prevention evaluation).³⁷ Penelitian Sheikh *et al* tahun 2009 menghubungkan HbA1C dengan albuminuria dengan $r=0,352$ $p=0,05$ pada kelompok tertentu, menunjukkan bahwa awal terjadinya albuminuria karena kontrol glikemia yang rendah.³⁸ Penelitian Sherif *et al* tahun 2011 menghubungkan HbA1C dengan mikroalbuminuria pada kegawatan PJK didapatkan hubungan yang bermakna pada pasien PJK dengan mikroalbuminuria.³⁹ Penelitian ini bertentangan dengan penelitian Ardekani *et al* tahun 2008 bahwa tidak ada hubungan antara HbA1C dengan mikroalbuminuria dengan tingkat kemaknaan $p=0,571$.⁴⁰

Hiperglikemia akan merusak sel, menyebabkan kerusakan ekstrasel dan intrasel dalam jaringan kardiovaskuler. Reaksi glikasi nonenzimatik molekul ekstrasel dan AGE yang dihasilkan oleh reaksi produk glikasi, berkaitan dengan reseptor AGE pada permukaan sel dan interaksi ini menghasilkan ROS melalui *nikotinamid adenin dinukleotid fosfat* (NADPH) oksidase. Hiperglikemia pada jaringan kardiovaskuler menyebabkan pemasukan glukosa ke intrasel di sitosol tinggi (*hiperglikosolia*). Hal tersebut dikarenakan transport glukosa tidak tergantung insulin. Peninggian glukosa

akan diikuti juga peningkatan superoksida intrasel dan mediator stres oksidatif.⁴¹ Hiperglikemia melalui proses stres oksidatif meningkatkan autooksidasi dan radikal bebas yang dapat menyebabkan disfungsi endotel sebagai awal proses aterosklerosis.⁴² Hiperglikemia, stres oksidatif dan AGE akan mempercepat perkembangan DM. *Collagen-linked AGE* menangkap protein plasma, menghentikan aktivitas NO dan berinteraksi dengan reseptor modulator dalam jumlah besar. LDL yang berada di plasma, menyebabkan AGE memudahkan reaksi oksidasi membentuk *oxidized* LDL, berakumulasi di endotel, difagosit oleh sel mononuklear sehingga memudahkan terjadinya disfungsi vaskuler.⁴³ Albuminuria mencerminkan disfungsi vaskuler secara luas.¹³ dan merupakan tanda *onset systemic vasculopathy* (gambaran menyeluruh kelainan vaskuler) yang berhubungan dengan kerusakan organ target (otak, jantung dan ginjal).^{16,40}

Peneliti ini memiliki keterbatasan dalam pemeriksaan HbA1C dan albuminuria dalam satu kali pemeriksaan dan tidak secara berkala. Penetapan albuminuria pada pasien DM menurut PERKENI dan pedoman WHO, idealnya dilakukan pemeriksaan 2 dari 3 kali dalam kurun waktu 3-6 bulan tanpa penyebab albuminuria.^{19,44}

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pada penderita DM dengan riwayat komplikasi PJK didapatkan simpulan bahwa: terdapat hubungan positif sedang antara HbA1C dengan LDL-K dan terdapat hubungan positif kuat antara HbA1C dengan albuminuria, yang berarti semakin tinggi kadar HbA1C maka akan semakin tinggi kadar LDL-K dan albuminuria.

Saran

Perlu pemeriksaan albuminuria secara berkala dan pemantauan terhadap kontrol glikemia pada penderita DM

sebelum terjadi kelainan mikroangiopati dan makroangiopati

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur RS Kariadi Semarang,

Kepala bagian Penyakit Dalam, Kepala Laboratorium Patologi Klinik dan staf instalasi Patologi Klinik yang telah banyak membantu dan memudahkan penulis

Daftar Rujukan

1. Karam JH, Forsham. Hormon-hormon pankreas dan diabetes melitus. In: Greenspan FS, Baxter, editors. Endokrinologi dasar dan klinik, Wijaya C, Maulany RF, Samsudin S. 4th ed. Jakarta: EGC; 2000.
2. German MS, Masharani. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's basic and clinical endocrinology. 8th ed. America: McGraw Hill, Companies; 2004. p. 661-747.
3. Darmono. Pola hidup sehat penderita diabetes melitus. In: Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Padmomartono FS, editors. Naskah lengkap : diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam, dalam rangka purna tugas prof dr RJ Djokomoeljanto. Semarang: UNDIP; 2007. p. 15-29.
4. Soegondo S. Farmakoterapi pada pengendalian glikemia DM tipe 2. In: Sudoyo AW, Setiyohadi, Alwi I, Simandibrata M, Setiati, editors. Buku ajar: ilmu penyakit dalam. 5th ed. Jakarta: InternaPublishing; 2009 Nov. p. 1884-90.
5. Jabeen F, Rizvi HA, Aziz F, Akhtar Y. Effect of glycemic control on lipid profile, platelet indices and antioxidant enzymes (catalase and superoxide dismutase) activities in type 2 diabetics. IJAR 2013;1(7):207-15.
6. Momin AA, Banker MP, Bhoite GM. Glycosylated (HbA1C) : association with dyslipidemia and predictor of cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus patients. IJHSR 2013;3(8):40-6.
7. Ismail H, Hanafiah M, Saadiah S, Tahir A, Huda Z, Yunus M. Control of glycosylated haemoglobin (HbA1c) among type 2 diabetes mellitus patients attending an urban health clinic in Malaysia. MHSJ 2011;9:58-65.
8. Siddiqui IA, Laxmikanth B, Mariya, Rao R. Lipid indices in type II diabetes mellitus and their association with macro and micro vascular complications. IJMRHS 2012;2(1):87-92.
9. Josten S, Mutmainnah, Hardjoeno. Profil lipid penderita diabetes melitus tipe 2. IJCPML;13(1):20-2.
10. Little RR, Sacks DB. HbA1C: how do we measure it and what does it mean. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:113-8.
11. Suryaatmadja M. Peran pemeriksaan kadar HbA1C untuk diagnosis prediabetes. In: Timan IS, Wulandari D, editors. Pendidikan berkesinambungan Patologi Klinik 2013. Jakarta: Patologi Klinik FK UI; 2013 Jun. p. 57-70.
12. Poornima AM, Shenoy R, Hegde A. Laboratory assessment of the diabetes scenario with respect to HbA1C and microalbuminuria. JCDR 2010 Jun;4:2489-94.
13. Zeeuw DD. Albuminuria just a marker for cardiovascular diseases, or is it more. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1883-5.
14. Hasan H, Isnanta R. Hubungan mikroalbuminuria dengan penyakit jantung koroner. Departemen Kardiologi dan Kedokteran vaskuler FK-USU/RS H. Adam Malik Medan. MKN 2006 Sept;39(3):239-42.
15. Pollak J, Sypniewska G. Microalbuminuria and risk of cardiovascular diseases in patients with diabetes and hypertension. *Biochem Med* 2008; 18(2):25-34.
16. Patel ML, Sachan R, Gupta KK, Uniyal R. Correlation of plasma apolipoprotein and lipid profiles with different stages of type 2 diabetic nephropathy a hospital based study in north Indian population. IJSR 2012 May;2(5):1-6.
17. Strom JB, Libby P. Atherosclerosis. In: Lilly LS, editor. Pathophysiology of heart disease. 5 th ed. Philadelphia: William L, Wilkins; 2011. p. 113-34
18. Dahlan MS. Seri evidence based medicine : besar sampel dalam penelitian kedokteran kesehatan. Jakarta: PT ARKANS. p. 25, 67.
19. PERKENI, editor. Konsensus : pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2011. Jakarta: PERKENI; 2011.
20. Juutilainen A, Kortelainen S, Seppolehto, Onnema TR, Al K, Lakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004 Dec;27(12):2898-905
21. McDermott RA, McCulloch B, Li M.) Glycaemia and albuminuria as predictors of coronary heart disease in Aboriginal and Torres Strait Islander adults: a north Queensland cohort. *MJA* 2011;194:514-8.
22. Dantas APV, Fortes ZB, Carvalho MHC. Vascular Disease in Diabetic Women: Why Do They Miss the Female Protection. *Exp Diabetes Res* 2012 August 2:1-10.

23. Khan HA. Clinical significance of HbA1C as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2007.
24. Tarcin O, Uluganyan M, Tartan Z, Yekeler I. Glycemic profiles and their diagnostic value among inpatients in a cardiology clinic. *Endocrinol Metab Synd* 2012;5:1-5.
25. Yuliani F, Oenzil F, Iryani D. Hubungan berbagai faktor risiko terhadap kejadian penyakit jantung koroner pada penderita diabetes melitus tipe 2. *JKA* 2004;37-40.
26. Fitri RI, Wirawanni Y. Asupan energi karbohidrat, serat, beban glikemik, latihan jasmani dan kadar gula pada pasien DM tipe 2. *M Med Indones*;2012;46(2):121-31.
27. Shoeib S, Attil EB, Dala AG, Noamany ME, Kamal SM, Gabr HM. Is hyperuricaemia one of the cardiovascular risk factors clustering in type 2 diabetic patients. *Life Sci J* 2012;9(3):657-66.
28. Hammed IK, Abed BA, Rashid NF. Glycated haemoglobin as a dual biomarker association between HbA1C and dyslipidemia in type 2 diabetic patients. *Fac Med Baghdad* 2012;54(1):88-92.
29. Saeed MK. Postprandial glukosa as marker of glycemic control in type 11 sudanesa. *SJPH* 2006 Oct;1(4):277-88.
30. Gall MA, Johnsen KB, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995 Nov;44:1303-9.
31. Meenu J, Jayendrasinh J, Neeta M. Correlation between HbA1C values and lipid profile in type 2 diabetes mellitus. *IJBAP* ;2(1):47-50.
32. Vinodmahato R, Gyawali P, Raut PP, Regmi P, Singh KP, Pandeya D et al. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: Glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomed Research* 2011;22(3):375-80.
33. Pushparaj JL, Kirubakaran S. HbA1C as a predictor of lipid profile in type 2 diabetic patients. *JEMDS* 2014;3(12):3157-65.
34. Yathish TR, Annamalai N, Shankar V. Association of low density lipoprotein levels and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Electron Physician* 2010;(2):24-32.
35. Reddy R, Jayarama N, Shashidhar KN. Association among HbA1C and lipid profile in kolar type 2 diabetic population. *JPSI* 2013;2(6):10-12.
36. Muraliswaran P, Aparna G, Kanagavalli P, Srikanth S. Prevalence of microalbuminuria in relation to HbA1C among known type 2 diabetic patients in puducherry population. *RJPBCS* 2013 Mar;4(1):458-62.
37. Prasad KD, Rajaseker P. Study of microalbuminuria as a cardiovascular risk factor in type 2 diabetes mellitus. *Asian J Pharm Clin Res* 2012;5(2):42-3.
38. Sheikh SA, Baig JA, Iqbal T, Kazmi T, Baig M, Husain SS. Prevalence of microalbuminuria with relation to glycemic control in type 2 diabetic patients in Karachi. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21(3):83-7.
39. Sherif AE, Khaled M, Ibrahim A, Elhattab MM. Association of glycosylated haemoglobin level and microalbuminuria with the severity of coronary artery disease. *AJS* 2011;7(12):1097-106.
40. Ardekani MA, Modarresi M, Amirchaghmaghi A. Prevalence of microalbuminuria and its risk factors in type 2 diabetic patients. *Indian J Nephrol* 2008 Jul;18(3):112-7.
41. Herminingsih S, Uddin I, Tanuwidjojo. Patogenesis penyakit kardiovaskuler pada diabetes melitus. In: Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Padmomartono FS, editors. *Naskah lengkap: diabetes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam, dalam rangka purna tugas prof dr RJ Djokomoeljanto*. Semarang: UNDIP; 2007. p. 245-56.
42. Baraas F. *Kardiologi molekuler radikal bebas: disfungsi endotel, aterosklerosis, antioksidan, latihan fisik dan rehabilitasi jantung*. Jakarta. Kardia Igratama. 2006. p. 437-45
43. Hadi HAR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):853-876.
44. GroupHealth. Type 2 diabetes screening and treatment guideline. 2013 Nov.